Aus dem Hygienischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten.

Versuche zur Behandlung von experimentellen Infektionen mit AO II

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. Westf.

Verfaßt und vorgelegt von

Joseph Wahle
approb. Arzt
aus Gronau (Westf.)

Münster 1937

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.

Dekan: Professor Dr. Heiderich
Referent: Professor Dr. K. W. Jötten

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen Eltern!

Als Pasteur und besonders Robert Koch und seine Schule bestimmte Mikroorganismen als Ursache von menschlichen und tierischen Seuchen erkannten, lag der Gedanke nahe, daß hiermit das Wesentliche der Infektionsvorgänge gefunden sei. Beobachtete man aber unvoreingenommen den natürlichen Ablauf von Infektionen, dann mußte es sofort klar werden, daß den Erregern zwar eine wichtige und ausschlaggebende Bedeutung für das Entstehen der Infektion zukommt, daß aber der von ihnen befallene Körper sich nicht passiv verhält und hemmungslos wie ein künstliches Nährsubstrat von den Mikroben durchwuchert wird, sondern eine sehr aktive Rolle spielt mit dem deutlichen Zweck, die eingedrungenen Krankheitskeime zu vernichten, die von ihnen ausgehenden Noxen zu paralysieren und damit die Heilung der Infektionskrankheit herbeizuführen.

Das Zustandekommen jeder Infektion ist von 2 Komponenten abhängig, von der Virulenz der Erreger einerseits und von der Empfänglichkeit des Organismus andererseits, die man als Disposition bezeichnet. Wir wissen, daß auch die Disposition keine unveränderliche Größe ist, sondern individuelle Unterschiede erkennen läßt, andererseits aber auch artifiziell durch besondere Versuchsbedingungen im Sinne einer Verstärkung oder Verminderung beeinflußt werden kann. Ein gutes Beispiel für das Variieren der individuellen Disposition bietet das Verhalten von Menschen, die in gleicher Weise den Cholerakeim mit dem Trinkwasser aufnehmen. Es erkranken dann keineswegs alle unter dem schweren Bilde der Cholera, sondern in der Regel bleibt die Mehrzahl trotz Aufnahme der Koch'schen Vibrionen in den Darmkanal entweder ganz gesund, obwohl in ihren Fäces die Erreger nachweisbar sind, oder sie bekommen leichte Formen der Krankheit. Ganz ähnliche Verhältnisse finden wir bei zahlreichen Seuchen. Menschen, die, ohne selbst zu erkranken, die pathogenen Keime als Bazillen- oder Virusträger verschleppen, spielen bei der Ausbreitung der Seuchen eine bedeusame Rolle. Außer der Virulenz der Erreger spielt demnach für das Zustandekommen der Infektion die Empfänglichkeit (Disposition) des Organismus eine große Rolle. Diese angeborene Widerstandsfähigkeit, bei der auch der Rassen- und Familien-Disposition eine große Bedeutung zukommt, nennt man natürliche oder angeborene Immunität, nach Buchner besser Resistenz.

Die natürliche Widerstandsfähigkeit des Organismus kann entweder herabgesetzt oder erhöht werden durch alle möglichen Einflüsse, welche auf den Ablauf der normalen Lebensvorgänge entweder hindernd und störend oder fördernd wirkten. Regelmäßige Lebensweise, gute Ernährung, Aufenthalt im Freien fördern die Resistenz gegen Krankheiten, während Hunger und minderwertige Nahrung oder plötzlicher Temperaturwechsel sie herabsetzen. So können Vögel, die an sich gegen Milzbrand völlig immun sind, eine tödliche Milzbrandinfektion bekommen, wenn sie durch Hunger geschwächt sind oder wenn sie einer starken Abkühlung ausgesetzt werden.

Ist der Körper infiziert, so wirken die Infektionserreger sofort als Antigene. Immer neue Antikörper müssen gebildet werden, um die Erreger selbst und auch die von ihnen ausgehende Giftwirkung unschädlich zu machen und damit die Heilung herbeizuführen. Oft unterliegt der Körper in diesem Kampf. Gelingt es ihm aber, die Heilung herbeizuführen, so entsteht dadurch eine sogenannte erworbene Immunität, die wir auch als spezifische Immunität bezeichnen können, da sie nur denjenigen Infektionsstoffen gegenüber sich wirksam erweist, unter deren Einfluß sie sich ausgebildet hat. Nach E h r l i c h wird die spezifische, durch das Überstehen der Krankheit erworbene Immunität als aktive Immunisierung bezeichnet, weil bei ihrem Zustandekommen der Organismus im Kampfe mit dem Erreger sich ausgesprochen aktiv beteiligt haben muß. Bei dem Vorgang der aktiven Immunisierung sind deutlich nachweisbare spezifische Veränderungen im Organismus entstanden. Das Serum enthält Schutz- und Abwehrstoffe verschiedener Art, die sich auf fremde Tierkörper übertragen lassen und dort eine Immunität bedingen, die ohne aktive Tätigkeit des Organismus zustandekommt und daher als passive Immunität bezeichnet wird. Unterschiede zwischen der aktiven und passiven Immunität sind hauptsächlich zeitlicher Natur. Die aktive Immunität entsteht erst allmählich nach der Umstimmung des Organismus und der Bildung der Schutzstoffe und ist meistens von langer Dauer. Der passive Impfschutz stellt sich sofort ein, sowie die im Immunserum enthaltenen Schutzstoffe von dem fremden Organismus resorbiert sind. Seine Wirkung ist aber nur von kurzer Dauer. Die charakteristische Eigenschaft dieser so erworbenen Immunität ist eben ihre Spezifität, die Antitoxine wirken nur auf dasjenie Toxin ein, unter dessen Einfluß sie im Körper entstanden sind. Eine Erklärung für die Entstehung, die Art der Wirkung und die Spezifität der Antitoxine ist uns durch die E h r l i c h ' sche Seitenkettentheorie gegeben. Die Behandlung infizierter Individuen mit dem Blutserum immunisierter Tiere feierte ihre größten Triumphe, als 1890 E m i l v o n

Behring und Kitasato in einer Arbeit: „Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren" ihre erfolgreichen Forschungen bekanntgaben.

Große und mühsame Untersuchungen in den folgenden Jahren haben eine Prüfung der antibakteriellen und antitoxischen Wertigkeit geschaffen und haben gezeigt, wie experimentelle Infektionen durch Serum geheilt und verhütet werden können. Trotz großer Fortschritte in der Serumherstellung ist es bis zum heutigen Tage nur für einige wenige Infektionskrankheiten gelungen, eine spezifische Therapie zu finden, die in ihrer Wirksamkeit den Erfolgen von Behrings gleichkäme. Man ist jedoch im Verlauf umfassender Versuche zu der Überzeugung gekommen, daß eine Beeinflussung des Krankheitsbildes im Sinne einer Besserung bei vielen Infektionskrankheiten nicht nur durch eine streng spezifische Therapie zustandekommt, sondern daß ein Teil des Heilerfolges wenigstens auf unspezifischem Wege erreicht wurde.

Diese Behandlungswege sind die therapeutischen Maßnahmen der Proteinkörper bzw. Kolloidtherapie. Unter Proteinkörpertherapie verstehen wir nach R. Schmidt jede Therapie, welche auf der unspezifischen Wirkung parenteral einverleibten Eiweißes oder eiweißartiger Stoffe beruht. Bei seinen Untersuchungen über die unspezifische Steigerung der Resistenz fand R. Pfeiffer, daß die Einspritzung der verschiedensten reizenden Substanzen in das Bauchfell (fremde Bakterien, fremdes Normalserum, physiologische Kochsalzlösung) einen Zustand erhöhter Widerstandsfähigkeit bedingt. Dieser Zustand erhöhter Widerstandsfähigkeit ist nicht spezifisch, beruht nicht auf der Anwesenheit von Immunstoffen und unterscheidet sich durch seine kurze Dauer auch von echter spezifischer Immunität. Weichardt hat später nachgewiesen, daß Allgemeinwirkungen ähnlicher Art durch parenterale Einverleibung besonders von fremden Eiweißstoffen ausgelöst werden, die bei gewissen infektiösen Krankheitszuständen therapeutisch einwirken können und die unter dem Namen Protoplasmaaktivierung bekannt geworden sind. Weichardt hat die Wirkung der parenteralen Einverleibung von Proteinkörpern durch quantitative Untersuchungen der Leistungsänderungen an den verschiedensten Organsystemen verfolgt. Seitdem wird die unspezifische Therapie unter dem Gesichtswinkel der Reaktionsänderung des Organismus im Sinne einer Leistungssteigerung als omnizelluläre Reaktion aufgefaßt.

Auf Grund von Untersuchungen von Stejskal u. a. lassen sich ähnliche Steigerungen der Abwehrkraft des Organismus durch eine besondere Behandlungsmethode erreichen, die Stejskal als Osmotherapie bezeichnet. Die Osmotherapie nach Stejskal verwendet künstlich herbeigeführte osmotische Schwankungen und die im Kör-

per dadurch ausgelösten regulatorischen Vorgänge durch parenteral verabreichte heteroosmotische Lösungen, um dadurch Heileffekte hervorzurufen. Er erklärt die Wirkung hypertonischer Lösungen mit dem Zustrom der plasmafremden Gewebsflüssigkeit ins Blut, der dann im Organismus ähnlich wirkt, wie die parenterale Zufuhr von Proteinkörpern oder kolloidalen Lösungen. Die Osmotherapie Stejskals gehört also ihrem Wesen nach zur unspezifischen Reiztherapie.

In ähnlicher Weise findet die Behandlung mit hypertonen Salzlösungen auch bei einem Mittel Anwendung, das von dem Tierarzt Dr. Bertram in Soest unter dem vorläufigen Namen AOI zunächst bei Tiererkrankungen in größerem Umfange und mit bestem Erfolge angewandt worden war. Bertram, der die Zusammensetzung des Mittels empirisch vorgenommen hat, schreibt: „Es handelt sich nicht um die Anwendung eines Mittels sondern um die Durchführung einer neuen Methode, die ein gewisses Einfühlungsvermögen erfordere." Er gibt folgende Definition: „Ein Ortho-Jod-Phenol, das sich bei der Herstellung der Mischung bildet, gebunden an schwer lösliche anorganische Natriumsalze (Natriumacetat und Natriumsulfat) in optimaler Verdünnung bei Salzüberschuß, deren Ausgangsformel die Konstitutionsformel OHC_6H_4J haben würde. Die Lösung ist durch den Acetatgehalt alkalisch. Bei einer PH von 7,5 ist die Lösung sehr stark gepuffert." Das Mittel wird intravenös oder in der Tiermedizin intraperitoneal appliziert. Ein Unterschied im Heilverlauf und Heilerfolg soll nach den bisherigen Ergebnissen zwischen den beiden Formen nicht bestehen. — Vorversuche an Tieren ergaben, daß eine Schädigung durch AOI-Behandlung nicht eintritt, wenn das Mittel langsam und körperwarm zugeführt wird. Nach Angabe des Autors werden von Pferd oder Rind 60 ccm vertragen und die Injektion in Zeitabständen aber ohne feststehendes Schema wiederholt.

Die Anwendung dieses Mittels beim Menschen soll nach Angaben einiger Autoren in einer Reihe verschiedener Indikationen sich gleichfalls auf den Einfluß der Krankheit günstig ausgewirkt haben. Über die Wirkungsweise ist uns nur sehr wenig bekannt. Hartwich, der das Mittel AOI mehrere Jahre an Menschen praktisch erprobte, nennt folgende Krankheitsformen, bei welcher bisher die AOI-Methode sich immer wieder als wirksam erwiesen hat: Infektionskrankheiten, Furunkel, Phlegmone, Erysipel, Angina, Grippe, Arteriosklerose, sogen. allergische Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, u. a. Ähnlich berichtet Löwenstein nach 5jähriger praktischer Erfahrung. Er kommt zu folgendem Schluß: „Bertram hat mit seiner AOI-Methode eine Behandlungsweise geschaffen, die mit bisher ungeahnten Erfolgen schwerste, scheinbar unbe-

einflußbare Krankheitsbilder zu beeinflussen scheint." Thurn hat das Mittel experimentell geprüft und stellt außer erhöhter Darmtätigkeit und vertiefter Atmung eine wasserentziehende Wirkung fest, die auf der Hypertonie oder auf die im Mittel vorhandenen nach Hofmeister stark entquellend wirkenden Salzen beruht. Nach Lensing wirken entquellend nach der Wirkungsstärke geordnet: Natriumsulphat, Natriumacetat, und Natriumphosphat von $P_H = 7{,}36$. Freund sieht in der Behandlung mit AOI ein Zusammenwirken von Hypertonie und Alkalescens mit einer unspezifischen Reizwirkung, die wohl dem Jodphenol in ähnlicher Weise zukommen dürfte wie den Yatren.

Im hiesigen Institut wurde in einer großen Anzahl von Versuchen geprüft, wie sich experimentell erzeugte Krankheitszustände mit den verschiedensten Erregern bei den Tieren durch die Behandlung mit AOI beeinflussen ließen. U. a. machten Korves und van Marwyck die Beobachtung, daß die mit Streptococcen, Pneumococcen, bzw. Staphylococcen infizierten und dann mit AOI behandelten Tiere einen günstigeren Verlauf des Krankheitsprozesses zeigten, als die Kontrolltiere. Die Beobachtungen, die über die Wirkungsweise bei den hier gemachten Versuchen angestellt wurden, sprachen dafür, daß die Wirkung des AOI in einem Reiz auf den Organismus besteht, der diesen in seiner Widerstandskraft steigert. Erfolge wurden dementsprechend dann erzielt, wenn das Mittel vor dem Eintreten stärkerer Krankheitserscheinungen gegeben wurde.

Bei der Einverleibung von Salzlösungen auf intravenösem Wege kommen für die Wirkung zwei Momente in Betracht. Erstens die Veränderung, die im Blute und im Organismus durch die Störung der osmotischen Verhältnisse hervorgerufen wird, die Abströmung von Gewebsflüssigkeit ins Blut mit dem veränderten Gehalte des Blutes an Fermenten einerseits und die Änderung im Wassergehalte der Gewebe andererseits, und zweitens das als Ausgleichsvorgang auftretende Abströmen des hypertonischen Agens ins Gewebe in Verbindung mit gewissen Salzen und einer gewissen Eiweißmenge des Blutes. Erhöhungen und Verminderungen des osmotischen Druckes des Blutes und der Lymphe wirken als osmotische Reize auf die lebenden Zellen ein und rufen in ihnen adaequate Reaktionen hervor, osmotische Reaktionen, vermittels welcher die lebenden Zellen das Bestreben zeigen, die Schwankungen des osmotischen Druckes auszugleichen. Die Wiederherstellung des normalen osmotischen Druckes hängt von dem Funktionszustand der Organe, die die Regulierung durchführen, ab. Dabei ist hervorzuheben, daß neben den Zellen und zwar allen lebenden Zellen auch die differenzierten Bindegewebs- und Unterstützungsstrukturen sich an der Regulierung beteiligen. Auch das Plasma des Blutes und der Lymphe ist nach Botazzi der

Sitz physikalisch-chemischer Vorgänge, die geeignet sind, den osmotischen Druckschwankungen entgegenzuwirken. Die Vorgänge werden von Botazzi in einfach chemische und physikalisch-chemische Vorgänge zerlegt, die sich in den Flüssigkeiten abspielen, wie in jeder anderen beliebigen wässerigen Lösung. In zweiter Linie kommt es zu einfach physikalisch-chemischen Vorgängen zwischen Flüssigkeiten und Zellelementen sowohl freien als auch Zellen der Gewebe. Diese Vorgänge sind Osmose und Diffusion und finden statt zwischen der die Zellen von außen bespülenden Flüssigkeit und dem intrazellulären Saft. Die Trennungswand der Zellmembranen begünstigt oder behindert diese Vorgänge, die wir unter dem Begriff der Permeabilität und ihre Änderung subsummieren können.

Den zweiten Faktor des osmotischen Druckes bilden also die Membranen des Körpers. Es wird für den osmotischen Druck und seine Bedeutung im Körper wichtig sein, in welcher Weise die Membranen des Körpers funktionieren; denn diese sind es, welche durch die verschieden konzentrierten Lösungen, die sich auf beiden Seiten der Membranen finden können, Kräfte mobil machen, die einen Konzentrationsausgleich hervorrufen. Die Art und Weise dieses Ausgleiches wird nun von der Beschaffenheit der Membran, von der des Lösungsmittels und des gelösten Stoffes abhängen.

Nach Untersuchungen müssen wir annehmen, daß der Reihe nach Harnstoff, Kochsalz und Traubenzucker absinkende Durchtrittsgeschwindigkeiten haben. Der Harnstoff nimmt insofern eine Ausnahmestellung ein, als ihm eine besondere spezifische Wirkung auf die Erleichterung des Durchtritts anderer Arzneistoffe zukommt. Baur zeigt, daß unter Harnstoffzusatz Mäuse und Kaninchen von Trypanblau vollkommen durchgefärbt werden, während ohne Harnstoff diese intensive Färbung nicht eintritt. In Diffusionsversuchen diffundieren saure Farbstoffe in einer 1%igen Harnstoffgelatine schneller. Einzelne Farbstoffe diffundieren überhaupt nur unter Mitwirkung des Harnstoffs. In großen Reihenversuchen mit Strychnin wurde am Frosch bestätigt, daß die Giftigkeit des Strychnins durch Harnstoff erhöht wird. Baur kommt zu dem Ergebnis, daß die Toxizitätsgrenzen normaler Stoffwechselprodukte durch Zufuhr von Harnstoff so verschoben werden können, daß diese in Kozentrationen schon giftig wirken, in denen sie normalerweise ungiftig sind, oder aber diese Gifte finden in Organzellen Einlaß, die ihnen sonst verschlossen sind.

Wie sich aus seinen Versuchsergebnissen schließen läßt, lassen sich diese Überlegungen auch auf eine Reihe von Arzneimitteln übertragen. Haarmann wies nach, daß nach intravenöser Zufuhr von 0,5 g Natriumsalizylat mit Harnstoff innerhalb 24 Stunden überhaupt keine Salizylsäure im Harn auftrat, während ohne Harnstoff

16 % Salizylsäure im Harn nachweisbar war. Bedeutungsvoll erscheinen auch die Versuche Wallmeyers, die er am Pharmakologischen Institut Münster an Kaninchen unternahm. Er spritzte Natrium salizylicum zusammen mit hypertonen Lösungen in die Ohrvene und fand, daß das salizylsaure Natrium bei gleichzeitiger Zufuhr von hypertonen Lösungen bedeutend stärker durch die Nieren ausgeschieden wurde als bei isotoner Lösung, während mit Harnstoff zusammen so gut wie nichts ausgeschieden wurde. Harnstoff als lipoidlösliches Mittel dringt sofort in die Zellen ein und mit ihm die Salizylsäure, so daß letztere gar nicht im Harn erscheint.

Diese Wirkung des Harnstoffs, Substanzen, denen der Eintritt in die Gewebe normalerweise erschwert oder überhaupt nicht möglich ist, den Eintritt in das Gewebe zu erleichtern, bzw. erst zu ermöglichen, gab den Anlaß, Harnstoff mit A O I zusammen zu bringen. Diese Mischung trägt die Bezeichnung A O II. Aufgabe dieser Arbeit war es, festzustellen, wie sich experimentell erzeugte Krankheitszustände, hervorgerufen durch Staphylococcen, Streptococcen und Pneumococcen bei den Tieren (Mäuse und Kaninchen) durch die Behandlung mit A O II beeinflussen ließen.

I. Versuche zur Behandlung von Staphylococcen-Infektionen.

A. Versuche an Mäusen.

Die Tiere wurden in zwei Serien jeweils mit einer Bouillonkultur eines aus einem Sakralabszeß gezüchteten Stammes von Staphylococcusaureus (St. 72) intraperitoneal infiziert. Die Infektionsdosis betrug nach entsprechenden Vorversuchen 0,2 ccm einer Bouillonkultur, die 24 Stunden im Wärmeschrank bei 37° bebrütet war. Die Behandlung bei den Mäusen erfolgte ebenfalls nach Vorversuchen und den Angaben für A O I und betrug 0,1 ccm A O II pro Tier. Die Ergebnisse sind aus den Tabellen I und II ersichtlich. Serie I (St. 72): Tabelle I. In diesem Versuche wurde die Behandlung mit A O II einen Tag nach der Infektion begonnen. Die Kontrolltiere zeigten im Vergleich zu den behandelten am 4. Tage schwere Krankheitserscheinungen. Die Blutkultur sämtlicher Tiere war positiv. Die Versuchstiere wurden an diesem Tage und am 7. Tage erneut mit A O II behandelt. Am 5. und 6. Tage starben 2 Kontrolltiere, während die dritte Kontrolle weiterhin schwerste Krankheitserscheinungen bot und erst am 20. Tage einging. Von den Versuchstieren starben ebenfalls 2 am 7. bzw. 9. Tag. Die übrigen Tiere überlebten die Infektion und wurden am 30. Tage post infectionem seziert. Die in der Zwischenzeit angelegten Blutkulturen (Blut in Nährbouillon, dann Weiterverarbeitung auf Platten) zeig-

ten jedoch stets positive Ergebnisse. Die Sektionen ergaben makroskopisch keine deutlichen Staphylococcenerkrankungen. Die von dem Herzklappenblut angelegten Kulturen waren bei allen Tieren positiv.

Serie II (St. 72) Tabelle II.

In diesem Versuch wurden die Tiere am gleichen Tage infiziert und behandelt. Zwei Versuchstiere und eine Kontrolle waren am 2. Tage tot. Am 4. Tag wurden die restlichen Versuchstiere nochmals behandelt. Es gelang jedoch nicht, die Tiere lebend zu erhalten. Die Sterbezeiten der Versuchstiere zeigen keinerlei Unterschiede im Vergleich zu den Kontrolltieren. Die Blutkulturen blieben bei allen Tieren positiv.

Abschließend zu den Mäuseversuchen ist festzustellen, daß ein Heilerfolg in diesem Versuche nicht in Erscheinung tritt. Die gleichzeitig mit der Infektion und am 4. Tage nachbehandelten Tiere zeigten keine erhöhte Widerstandskraft gegen die Infektion, obwohl der benutzte Staphylococcenstamm gerade in der zweiten Serie keine besondere Virulenz bot.

B. Versuche an Kaninchen.

Zur Infektion wurde der gleiche Stamm (St. 72) wie bei den Mäusen benutzt. Die Dosis betrug bei allen Serien 0,1 ccm der Bouillon, die in die Ohrrandvene eingespritzt wurde. Die Behandlung mit A O II erfolgte ebenfalls intravenös in einer Menge von 1,0 ccm i. d. Minute pro kg Körpergewicht, körperwarm. Die Krankheitserscheinungen wurden jeweils durch Blutkulturen und Gewichtsverlust festgestellt. Das Wiegen der Tiere geschah jeden Morgen vor der Fütterung.

Serie I (St. 72) Tabelle V.

Die Behandlung erfolgte am Tage nach der Infektion. Am 3. Tage lagen die Versuchstiere tot im Stall. Die Sektion ergab makroskopisch keinen path. Befund. Herzklappenblutkultur bei beiden Tieren positiv. Eine Erklärung für das vorzeitige Sterben ist nicht zu geben, da die Behandlung vorschriftsmäßig durchgeführt wurde. Die Kontrolltiere gingen am 8. und 14. Tage ein. Die Blutkulturen waren positiv.

Serie II (St. 72) Tabelle VI.

Die Infektion erfolgte in derselben Weise. Behandelt wurden die Tiere am Tage der Infektion. Die therapeutische Dosis wurde nach den Erfahrungen der vorherigen Serie auf die Hälfte herabgesetzt, sodaß pro kg jetzt 0,5 ccm A O II gegeben wurde. Trotz dieser Verringerung starb ein Tier am nächsten Tag. Sektionsbefund 1255: makroskop. keine pathol. Veränderungen, nur im

Herzklappenblut ist nach steriler Entnahme Staphylococcusaureus nachzuweisen. Das zweite Versuchstier lebte ohne Nachbehandlung bis zum 9. Tage, während die Kontrollen am 3. bzw. am 4. Tage eingingen. Blutkulturen bei allen Tieren positiv. Sektionsbefund 1258: multiple Abszesse in beiden Nierenrinden, sonst keine pathol. Veränderungen, Herzklappenblutkultur positiv.

Serie III (St. 72) Tabelle VII.

Infektion und Behandlung in der Anordnung von Serie II. Das Versuchstier wurde am 4. Tage erneut mit A O II behandelt. Versuchstier und Kontrollen gingen unter starkem Gewichtsverlust in einem annähernd gleichen Zeitraum ein. Sektionsbericht 767: in Leber und Nierenrinden fanden sich ganz vereinzelt Abszesse. Der Urin in der Blase war klar. Herzklappenblutkultur positiv. Sektionsbericht 773 und 774: in Leber und Nierenrinden fanden sich multiple Abszesse, der Urin in der Blase war fast rein eitrig. Herzklappenblutkultur positiv.

Die Kaninchenversuche nach Infektion mit Staphylococcus aureus lassen keinen Behandlungserfolg feststellen. Es besteht vielleicht eine Veranlassung, das vorzeitige Sterben der Tiere durch die zu große injizierte Menge von A O II und dementsprechend zu starke Wirkung des Mittels zu erklären.

II. Versuche zur Behandlung von Streptococcen-Infektionen.

Zur Infektion wurde zuerst ein Streptococcenstamm (S 15) verwandt, der nach Vorversuchen bei Mäusen schwere Krankheitserscheinungen erzielte, denen die Mäuse durchschnittlich nach 9 Tagen erlagen. Während des Versuches zeigte es sich, daß die Kaninchen die Infektion teilweise überlebten und 5 Wochen post infektionem seziert werden mußten, da die Versuchstiere schon am 5. bzw. 7. Tag nach der Infektion eingegangen waren.

In der II. Serie wurde ein anderer Streptococcenstamm S 17 benutzt. Hier erlagen die Mäuse in 4—5 Tagen der Infektion, während die Kaninchen erst nach 10 Tagen eingingen.

A. Versuche an Mäusen.

Serie I (S 15) Tabelle III.

Zur Infektion wurden 0,1 ccm Streptococcen-Serumbouillon S 15 intraperitoneal appliziert. Die Behandlung mit 0,1 ccm A O II intraperitoneal, die am gleichen Tage erfolgte, wurde so angeordnet, daß Maus 1 und 2 gleichzeitig mit der Infektion, Maus 3 und 4 sechs Stunden, Maus 5 und 6 zwölf Stunden nach der Infektion das

Mittel gesprizt wurde. Sämtliche Blutkulturen waren am 5. Tage positiv. Die Kontrolltiere gingen am 8., 9. bzw. 14. Tage ein. Die Versuchstiere 5 und 6, denen das Mittel zwölf Stunden nach der Infektion gespritzt wurde, starben am 12. bzw. 20. Tag. Herzblutkultur positiv. Die übrigen Versuchstiere überlebten die Infektion und wurden am 30. Tage seziert, nachdem bereits am 20. Tage festgestellt worden war, daß die Blutkultur nur noch schwach positiv, bei Maus 4 sogar schon negativ war. Herzklappenblutkulturen nach der Sektion bei allen 4 Tieren negativ.

Serie II (S 17) Tabelle IV.

Hier wurde zur Infektion, wie schon eingangs erwähnt, der Streptococcenstamm S 17 in gleicher Weise benutzt. Die Anordnung der Behandlung wurde so getroffen, daß 3 Tiere gleichzeitig und 3 Tiere einen Tag nach der Infektion das Mittel bekamen und entsprechend am 4. bzw. am 5. Tage erneut mit A O II gespritzt wurden. Dabei ergab sich, daß von den 3 gleichzeitig mit der Infektion behandelten Tieren schon zwei Tiere am 2. bzw. 3. Tag starben. Das 3. Tier starb nach nochmaliger Behandlung am 6. Tag. Die Kontrollen gingen am 5. bzw. 6. Tage ein. Die Tiere, die einen Tag nach der Infektion und am 5. Tage erneut behandelt wurden, starben erst am 10. bzw. 20. bzw. 25. Tag. Blutkulturen sämtlich positiv.

Die Behandlung der Mäuse nach Infektion mit Streptococcus pyogenes kann man nur als erfolgreich bezeichnen, wenn man die Virulenz des Stammes mit in Betracht zieht. In unserem Versuche zeigte es sich, daß bei einer nicht allzu starken Infektion durch einmalige Behandlung mit A O II Heilungserfolge zu erreichen waren.

B. Versuche an Kaninchen.

Serie I (S 15) Tabelle VIII.

Infiziert wurden die Tiere mit 2 ccm Streptococcenserumbouillon S 15, intravenös. Die Behandlung erfolgte mit 1 ccm A O II pro kg Körpergewicht, intravenös, und zwar am Tage nach der Infektion. Die Versuchstiere starben unter schweren Krankheitserscheinungen und starkem Gewichtsverlust am 5. bzw. 7. Tage mit multiplen Abszessen in Leber und Nierenrinden und trüb-eitrigem Urin, während die Kontrollen zwar auch unter leichteren Krankheitserscheinungen und nur mäßigem Gewichtsverlust litten, die Infektion aber über 30 Tage durchhielten. Blutkulturen waren stets positiv. Bei der Sektion fanden sich auch hier Abszesse in der Nierenrinde und mäßig trüber Urin.

Serie II (S 17) Tabelle IX.

Infektion mit 2 ccm Streptococcenserumbouillon und Behandlung mit 0,5 ccm A O II pro kg intravenös am gleichen Tage. Ein

Versuchstier starb am 3. Tag. Sektionsbefund: makroskop. keine pathol. Veränderungen. Herzklappenblutkultur positiv. Die beiden Kontrollen gingen am 7. bzw. 12. Tage ein. Sektionsbefund: makroskopisch keine pathol. Veränderungen. Herzklappenblutkultur positiv. Das überlebende Versuchstier wurde am 4. Tage erneut behandelt und überstand die Infektion, allerdings unter schweren Krankheitserscheinungen und starkem Gewichtsverlust, bis zum 25. Tag. Sektionsbefund: In Leber und Nierenrinden zahlreiche Abszesse. Herzklappenblutkultur positiv.

Im Streptococcen-Versuch bei Kaninchen ist in der Serie I überhaupt keine günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes festzustellen, obwohl die Virulenz des Stammes S 15 für Kaninchen derartig gering war, daß die Kontrollen die Infektion ohne schwerere Krankheitserscheinungen und Gewichtsverschiebung länger als 4 Wochen, bei positivem Blutbefund überstehen konnten. In der zweiten Serie ist es allerdings gelungen, ein Versuchstier etwa 14 Tage länger als die Kontrollen, jedoch mit starkem Gewichtsverlust, am Leben zu erhalten.

III. Versuche zur Behandlung der Pneumococcen-Infektion. Tabelle X und XI.

Bei diesen Versuchen wurde die Anordnung der Behandlung geändert. Veranlaßt durch Untersuchungen von Pfannenstiel, Reploh u. a. über die Steigerung der Antikörper durch unspezifische Mittel, stellte vor dem Esche Untersuchungen an, die ergeben haben, daß der Komplementgehalt des Serums nach der Behandlung mit A O I zunächst nach einigen Stunden deutlich ansteigt mit einem Maximum bei 16 Stunden, um dann wieder unter den Normalwert abzusinken. Diesem Absinken, das am stärksten nach 48 Stunden war, folgte dann aber ein Anstieg, der 3 Tage nach der Injektion das Maximum wieder erreichte, um dann längere Zeit hierbei zu verbleiben. Die Bestimmung des Opsoningehaltes verlief weitestgehend dem Verlauf der Komplementveränderung ähnlich. Auch hier fanden sie einen kurzen Anstieg mit nachfolgendem Absinken, nach einiger Zeit ein Wiederansteigen. Auf Grund von Vorversuchen wurde festgestellt, daß 0,05 ccm einer Pneumococcenserumbouillonkultur intraperitoneal appliziert bei Mäusen den Tod innerhalb von durchschnittlich 22 Stunden verursacht. Die Behandlung betrug 0,1 ccm A O II intraperitoneal und wurde 48 Stunden, 24 Stunden, 12 Stunden vor, gleichzeitig mit, und drei Stunden nach der Infektion durchgeführt. Dabei ergab sich, daß es durch Behandlung mit A O II 48 Stunden und 24 Stunden vor der Infektion gelingt, das Leben der Versuchstiere gegenüber den später behandelten und den Kontrolltieren um einige Stunden zu verlängern. Im Versuch wurden 26 Mäuse gebraucht. Die graphische Darstellung zeigt auf der

Ordinate die Sterbezeit in Bezug auf die Infektion. Die Abszisse gibt an, wann die therapeutischen Eingriffe erfolgt sind.

Abschließend kann zum Pneumococcenversuch gesagt werden, daß eine Behandlung der Infektion mit A O II dann einen therapeutischen Erfolg in Bezug auf die Verzögerung des Todes um einige Stunden haben kann, wenn die Behandlung vor der Infektion begonnen wird. Eine Erklärung für diese Wirkung könnten uns teilweise die Untersuchungen über A O I von v o r d e m E s c h e geben, der eben festgestellt hat, daß sich die Behandlung mit A O I in einer Steigerung der Abwehrkraft des Organismus auswirkt, die ihren Höhepunkt etwa 24 Stunden nach der Behandlung erreicht.

U n t e r B e r ü c k s i c h t i g u n g s ä m t l i c h e r V e r s u c h s e r g e b n i s s e ü b e r d i e B e h a n d l u n g s e r f o l g e m i t A O II k a n n f e s t g e s t e l l t w e r d e n , d a ß k a u m e i n e W i r k u n g b e i M ä u s e n u n d K a n i n c h e n , d i e e x p e r i m e n t e l l m i t S t a p h y l o c o c c e n , S t r e p t o c o c c e n , b z w . P n e u m o c o c c e n i n f i z i e r t w a r e n , e r r e i c h t w u r d e . D i e v e r e i n z e l t e n g ü n s t i g e n R e s u l t a t e g e b e n k a u m d i e M ö g l i c h k e i t , d i e B e h a n d l u n g s z e i t s o w i e d i e B e h a n d l u n g s w e i s e i n e i n g e o r d n e t e s S c h e m a z u b r i n g e n .

Zusammenfassung.

Die Erkennung bestimmter Mikroorganismen als Ursache zahlreicher Seuchen durch Robert Koch bedeutete einen großen Fortschritt im Studium der Infektionskrankheiten und ihrer Behandlung. Die epochemachende Entdeckung von Behrings und die darauf basierende Herstellung antitoxischer Sera bei Tetanus und Diphtherie, legten den Gedanken nahe, daß es sich hier um ein allgemeines, für alle Infektionskrankheiten gültiges Gesetz handele. Trotz allen Suchens ist es bei der großen Mehrzahl der Seuchen nicht gelungen, Krankheitsgifte vom Charakter der echten Toxine nachzuweisen; damit fehlte auch die Basis für die Herstellung der antitoxischen Sera und dementsprechend die Möglichkeit, Prophylaxe und Therapie der betreffenden Infektionskrankheiten vollkommen zu beherrschen.

Es ist das Verdienst R. Pfeiffers, hier Klarheit geschaffen und neue Gesetze über die Proteinkörpertherapie aufgestellt zu haben, welche für eine sehr große Zahl von Infektionskrankheiten Geltung besitzen, vielleicht bei allen eine Rolle spielen. Die Ähnlichkeit der Wirkungen spezifischer, heterospezifischer und unspezifischer Eiweißkörper, sowie die Feststellung, daß außer den Proteinkörpern auch andere, eiweißfreie Substanzen, anisotonische Salz- und Zuckerlösungen ähnliche Erscheinungen auszulösen imstande waren, gaben den Anlaß, die Behandlung bzw. Heilung der Infektionskrankheiten auf dem Wege der unspezifischen Reiztherapie zu erreichen, in der Annahme, daß das wirksame Prinzip auf der sekundären Abspaltung körpereigenen Eiweißes und dessen Wirkung auf den Organismus beruhe. Der Behandlungsmethode mit heteroosmotischen Lösungen nach Stejskal u. a. ist eine der Proteinkörpertherapie wesensgleiche Wirkung zuzuschreiben. Beide Behandlungsarten finden Anwendung in dem Bestreben, den Organismus in einen Zustand erhöhter Widerstandsfähigkeit zu setzen. Die Behandlung experimentell erzeugter Infektionen, hervorgerufen durch Staphylococcen, Streptococcen und Pneumococcen bei Mäusen und Kaninchen mit der hypertonen Salzlösung A O II wurde in dieser Arbeit auf ihre therapeutische Anwendungsmöglichkeit hin geprüft. Ein eindeutiger Erfolg in der Beeinflussung des Krankheitsbildes im Sinne einer Besserung war nicht festzustellen.

Tabelle I.

Serie I. St. 72, Mäuse.

schraffiert: Infektion: 0,2 ccm Staphylococcenbouillon i. p.
fett: Behandlung: 0,1 ccm A O II i. p.
+: Blutkultur positiv.

Nr.	1.	2	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	12.	14.	16.	18.	20.	25.	30.	Tag.
1					+					+		+		+		+	+	Sektion
2					+				✠									
3					+		✠											
4					+					+		+		+		+	+	Sektion
5					+					+		+		+		+	+	Sektion
6					+	✠												
7					+					+		+		+	✠			
8					✠													

Tabelle II.

Serie 2. St. 72, Mäuse.

schraffiert: Infektion: 0,2 ccm Staphylococcenbouillon i. p.
rot: Behandlung: 0,1 ccm A O II i. p.
+: Blutkultur positiv.

Nr.	1	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	12.	14.	16.	18	20.	25.	30	35.	Tag.
1		✠																	
2		✠																	
3					+						+				+			✠	
4					+					✠									
5					+						+	✠							
6		✠			+														
7					+						+	✠							
8					+						+				+		✠		
9					+						+	✠							
10					+						+				+		✠		

Tabelle III.

Serie 1. S. 15, Mäuse.

schraffiert: Infektion: 0,1 ccm Streptococcenserumbouillon i. p.
fett: Behandlung: 0,1 ccm A O II i. p.
+: Blutkultur positiv.
ø: Blutkultur negativ.

Nr. 1 u. 2 sofort mit, Nr. 3 u. 4 6 St. nach, Nr. 5 u. 6 12 St. n. Inf.

Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	12	14.	16.	18	20.	25.	30	Tag.
1					+					+		+		+	(+)		∅	Sektion
2					+					+		+		+	+		∅	Sektion
3					+					+		+			(+)		∅	Sektion
4					+					+		+			∅		∅	Sektion
5					+					+		+			✠			
6					+					+	✠							
7					+			✠										
8					+				✠									
9					+					+		✠						

Tabelle IV.

Serie 2. S. 17, Mäuse.

schraffiert: Infektion: 0,1 ccm Streptococcenserumbouillon i. p.
fett: Behandlung: 0,1 ccm A O II.

Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	12.	14.	16	18.	20.	25.	Tag
1					+	✠											
2		✠															
3			✠														
4					✠					✠							
5					✠							+			✠		
6					✠							+			+	✠	
7					✠												
8					✠												
9				✠													

Tabelle V.

Serie 1. St. 72, Kaninchen.

schraffiert: Infektion: 0,1 ccm Staphylococcenbouillon i. v.
fett: Behandlung: 1,0 ccm A O II pro kg Körpergewicht i. v.

Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	Tag.
1281	2750	2720	✠												
1282	2420	2380	✠												
1285	1640	1620	1580 +	1490	1420	1410	1340 +	1250	1170	1150 +	1120	1040	940	✠	
1288	1970	1920	1900 +	1820	1660	1460	1300 +	✠							

Tabelle VI.

Serie 2. St. 72, Kaninchen.

schraffiert: Infektion: 0,1 ccm Staphylococcenbouillon i. v.
fett: Behandlung: 0,5 ccm A O II pro kg Körpergewicht i. v.

Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	Tag
1255	2470	†								
1258	1940	1850	1590	1510	1460	1420	1300	1150	†	
1260	1490		†							
1259	1640	1470	1240	†						

Tabelle VII.

Serie 3. St. 72, Kaninchen.

schraffiert: Infektion: 0,1 ccm Staphylococcenbouillon i. v.
fett: Behandlung: 0,5 ccm A O II pro kg Körpergewicht i. v.

Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	12.	14.	17.	20.	24.	25.	Tag
767	1620	1630	1500	1390	1390	1290	1250	1250	1270	1220	1200	970	†				
773	1550	1540	1470	1440	1400	1370	1340	1300	1320	1280	1340	†					
774	1620	1470	1390	1340	1320	1290	1270	1290	1290	1220	1200	1270	1200	1200	990	†	

Tabelle VIII.

Serie 1. S. 15, Kaninchen.

schraffiert: Infektion: 2,0 ccm Streptococcenserumbouillon i. v.
fett: Behandlung: 1,0 ccm A O II pro kg Körpergewicht i. v.

Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	15	20.	25.	30.	35	Tag
1291	2340	2250	2040	1950	†											
1293	2250	2120	2000	1840	1680	1550	†									
1297	2270	2280	2350	2320	2270 +	2280	2320	2340	2370	2390 +	2400 +	2320 +	2640	2500 +	2300	
2190	2400	2470	2470	2500	2490 +	2380	2390	2330	2300	2270 +	2400 +	2320 +	2640	2500 +	2300	

Tabelle IX.

Serie 2. S. 17, Kaninchen.

schraffiert: Infektion: 2,0 ccm Streptococcenserumbouillon i. v.
fett: Behandlung: 0,5 ccm A O II pro kg Körpergewicht i. v.

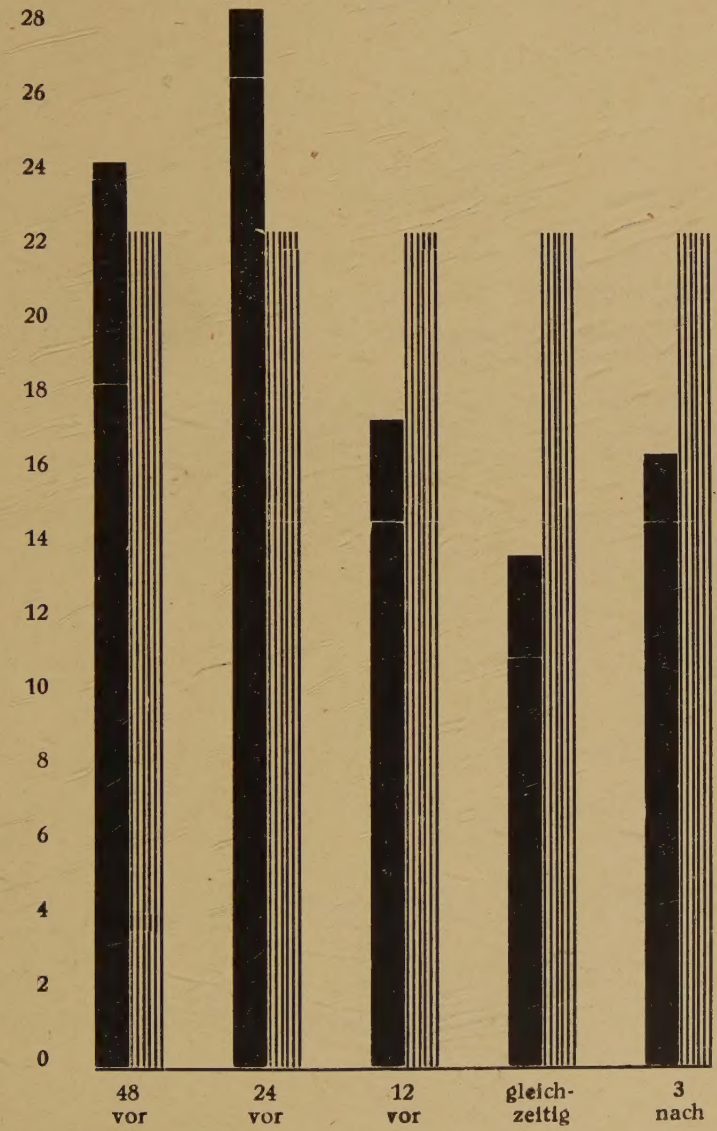
Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	12.	14.	16.	18.	20.	22.	24.	25.	Tag
1274	1490	1450	1380	1340 +	1400	1340	1420	1340 +	1370	1320	1290 +	1340	1270	1240	1190 +	1160	940	✠	
1275	1920	1840	✠																
1260	2000	1970	1950	1900 +	1920	1820	1820	1720 +	1750	1700	✠								
1267	1800	1740	1720	1670 +	1670	1570	✠												

Tabelle XI.

Tiere	Behandlung	Behandlungszeit in Bezug auf die Infektion	Tod nach Stunden	Mittlere Sterbezeit
3	A O II 0,1 ccm	48 Stunden vor Infektion	15—38 - 19	24 Stunden
3	"	24 Stunden vor Infektion	51—17—17	28 Stunden
3	"	12 Stunden vor Infektion	19—18—14	17 Stunden
3	"	gleichzeitig mit Infektion	14—14—14	14 Stunden
3	"	3 Stunden nach Infektion	19—16—14	16 Stunden
3	Kontrollen	Keine	18—32—16	22 Stunden

Tabelle X. P. 12, Mäuse.

schraffiert: Infektion: 0,05 ccm Pneumococcenserumbouillon i. p.
fett: Behandlung: 0,1 ccm A O II i. p.



fett: behandelte Tiere.
schraffiert: unbehandelte Tiere.
Abszisse: Zeit des therapeutischen Eingriffes.
Ordinate: Sterbezeit in Bezug auf die Infektion.

Am Schluß der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. K. W. Jötten für die Überlassung des Themas und für die Anregungen, die ich von ihm erhalten habe.

Gleichfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dozent Dr. H. Reploh, der mich bei den Versuchen jederzeit mit seinem Rat unterstützt hat.

Literaturverzeichnis.

Baur: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. S. 104, 1932.

Bertram: Über meine A O I-Methode, Münch. tierärztl. Wschrft. 1931, Nr. 50 1932, Nr. 12.

Botazzi: Physikalische Chemie und Medizin, Leipzig 1907.

Dieudonné u. Weichardt: Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie, Leipzig 1925.

Freund: Über eine neue Behandlungsmethode nach Dr. Bertram, Dt. Med. Wschr. 1933, Nr. 11.

Haarmann: Über die Veränderung von Arzneiwirkungen durch hypertone Lösungen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1936, Heft 1.

Hartwich: Praktische Erfahrungen mit der Methode A O I, Dt. Med. Wschr. 1934, Nr. 25.

Hoffmeister: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 25, 1889.

Korves: Inaug.-Diss. Münster (in Vorber.).

Lensing: Über den Austausch von Wasser und Salzen zwischen Gelatine und verschiedenen hypertonischen Lösungen, Inaug. Diss. Münster, 1934.

Petersen u. Weichardt: Proteinkörpertherapie und unspezifische Leistungssteigerung, Berlin 1923.

Pfannenstiel: Zt. f. Immunitätsforschung, Bd. 56, 1928.

Reploh: Die Wirkung des Omnadins im Tierversuch. Med. Welt, 1936, Nr. 29.

Schmidt, R.: Medizinische Klinik, 1916, S. 171. 1920, S. 695.

Stejskal: Neue therapeutische Wege, Wien-Leipzig, 1924.

— Grundlagen der Osmotherapie, 1922.

Thurn: Experimentelle Untersuchungen über eine Reiztherapie. Inaug.-Diss. Münster, 1934.

Vor dem Esche: Inaug.-Diss. Münster (in Vorb.).

van Marwick: Inaug.-Diss. Münster (in Vorber.).

Wallmeyer: Inaug.-Diss. Münster (in Vorber.).

Lebenslauf.

Am 2. Dezember 1909 wurde ich in Gronau (Westf.) als Sohn des 1920 verstorbenen Kaufmanns Josef Wahle und seiner Ehefrau Maria-Theresia geb. Allendorff geboren. Nach erfolgter Reifeprüfung im Jahre 1929 an der Städt. Oberrealschule zu Gronau studierte ich Medizin an den Universitäten Freiburg, Rostock und Münster. In Münster bestand ich 1933 die ärztliche Vorprüfung und im Jahre 1936 das ärztliche Staatsexamen. Vom 28. Dezember 1936 bis 30. Mai 1937 war ich als Medizinalpraktikant in der Medizinischen Klinik der Universität Münster (Professor Dr. V. Schilling) tätig. Vom 1. Juli 1937 bis zum Schluß meines praktischen Jahres war ich in derselben Eigenschaft im Hygienischen Institut der Universität Münster (Professor Dr. K. W. Jötten) tätig.

Joseph Wahle.